

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(C) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

004261036

WPI Acc No: 1985-087914/198515

**New 6-halophenyl pyrido-indole derivs. - with CNS, esp. antidepressant activity**

Patent Assignee: TROPONWERKE GMBH & CO KG (TROP )

Inventor: BOLTZE K H; DAVIES M A; JUNGE B; SCHUURMAN T; TRABER J

Number of Countries: 019 Number of Patents: 012

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3333994	A	19850404	DE 3333994	A	19830921	198515 B
EP 140070	A	19850508	EP 84110732	A	19840908	198519
PT 79220	A	19850328				198519
AU 8433201	A	19850328				198520
JP 60087256	A	19850516	JP 84195859	A	19840920	198526
DK 8404487	A	19850322				198528
FI 8403672	A	19850322				198530
ZA 8407400	A	19850410	ZA 847400	A	19840920	198531
HU 36119	T	19850828				198540
US 4564613	A	19860114	US 84651001	A	19840914	198605
ES 8603475	A	19860416	ES 536003	A	19840918	198625
ES 8605271	A	19860816	ES 545270	A	19850716	198645

Priority Applications (No Type Date): DE 3333994 A 19830921

Cited Patents: 5.Jnl.Ref; DE 1670694; DE 2424372

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 3333994 A 62

EP 140070 A G

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

Abstract (Basic): DE 3333994 A

Pyridoindole derivs. of formula (I) and their acid addn. salts are new: R1 = H or 1-4C alkyl, opt. substd. by NR8R9; R2 and R3 = H, or together form a bond; or R1 and R2 are together O, OCH2CH2O or SCH2CH2S; R4 = H or NR8R9; or R3 and R4 are together O; or R1 and R4 complete an N-contg. 6-membered ring; R5 = H, 1-4C alkyl or -C(R10)=N-R11, or R5+R6 are together a bond; R6 = H or 1-4C alkyl; R7 = halo, esp. F, Cl or Br; R8 and R9 = H or 1-4C alkyl, or together complete a 5- or 6-membered heterocycle opt. also contg. another N, O or S; R10 and R11 = 1-4C alkyl or together complete an N-contg., 5 or 6-membered ring.

USE - (I) are useful for treating diseases of the CNS, i.e. they have anxiolytic, nootropic and esp. antidepressant activities, and can be used in human or veterinary medicine. The usual daily dose is 0.1-10 mg/kg in standard formulations.

0/0

Abstract (Equivalent): US 4564613 A

Pyridoindoles of formula (I) are new. In (I), R1 is H or 1-4C alkyl opt. substd. NR8R9; R1 and R2 are each H or bond or together are O, -OCH2CH2O- or -SCH2CH2S-; R4 is H or NR8R9, or R3 and R4 together are O or R1 and R4 are members of N-contg. 6-membered ring; R8 and R9 are H, 1-4C alkyl or opt. with Natom form 5- or 6-membered heterocycle opt. contg. further N, S or O; R5 is H, 1-4C alkyl or -C(R10)=NR11 or R5 and R6 form bond or R10 and R11 are 1-4C alkyl or part of N-contg. 5- or 6-membered heterocycle; R6 is H or 1-6C alkyl; R7 is H, halo or acid addn. salt.

Esp. cpds. are 8-methyl-6-(4-fluorophenyl) 6,7,8,9-tetrahydro-1H

BEST AVAILABLE COPY

-pyrido(4,3-g)indole and corresp. 2,3,6,7,8,9-hexahydro cpd.; and  
3-(4-morpholinylmethyl)- and 3-(isopropyl-aminoethyl)

-8-methyl-6-phenyl -6,7,8,9-tetrahydro -1H-pyrido-(4,3-g)indole.

USE - (I) have anxiolytic, nootropic and anti-depressive effects on  
cns e.g. at dosage 0.01-100 (0.1-10) mg/kg/day po. (16pp)

Derwent Class: B02; C02

International Patent Class (Additional): A61K-031/47; C07C-131/00;

C07D-217/04; C07D-401/00; C07D-471/04; C07D-491/20; C07D-495/20

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 84110732.9

22 Anmeldetag: 08.09.84

51 Int. Cl.: **C 07 D 471/04**  
**C 07 D 491/20, C 07 D 495/20**  
**C 07 D 217/02, C 07 D 217/04**  
**C 07 D 217/14, C 07 C 131/00**  
**A 61 K 31/47**

30 Priorität: 21.09.83 DE 3333994

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
08.05.85 Patentblatt 85/19

64 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

71 Anmelder: Tropenwerke GmbH & Co. KG  
Berliner Strasse 156  
D-5000 Köln 80(DE)

72 Erfinder: Boltze, Karl-Hainz, Dr.  
Ackerstrasse 8  
D-5231 Borod(DE)

72 Erfinder: Davies, Margaret A., Dr.  
Thebäerstrasse 80  
D-5000 Köln 30(DE)

72 Erfinder: Junge, Bodo, Dr.  
Spieckern 23  
D-5600 Wuppertal 23(DE)

72 Erfinder: Schuurman, Teunis, Dr.  
Starenweg 17  
D-5063 Overath(DE)

72 Erfinder: Traber, Jörg, Dr.  
Löwenburgstrasse 12  
D-5204 Lohmar 21(DE)

74 Vertreter: Adrian, Albert, Dr. et al.  
c/o BAYER AG Konzernverwaltung RP Patentabteilung  
D-5090 Leverkusen 1, Bayerwerk(DE)

54 Neue Pyridoindolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung.

57 Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyridoindole und deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere ihre Verwendung zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

TROPONWERKE GmbH & Co. KG

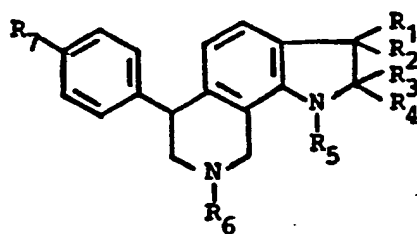
5000 Köln 80

Je/m-c

Neue Pyridoindolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung  
und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Pyridoindole  
und deren Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Her-  
stellung sowie ihre Verwendung bei der Bekämpfung von  
Krankheiten, insbesondere ihre Verwendung zur Behand-  
lung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

Die Erfindung betrifft Pyridoindole der allgemeinen For-  
mel I



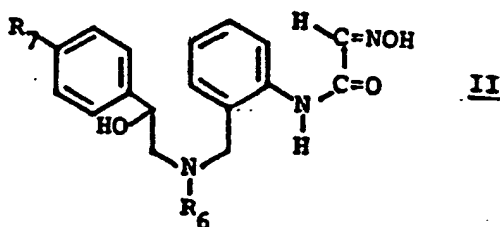
I

in welcher

- $R_1$  für Wasserstoff oder verzweigtes oder geradkettiges  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht, welches gegebenenfalls durch den Rest  $-N \begin{smallmatrix} R_8 \\ R_9 \end{smallmatrix}$  substituiert ist,
- $R_2$  und  $R_3$  für H stehen oder eine Bindung bilden, oder
- 5  $R_1$  und  $R_2$  zusammen für Sauerstoff,  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-S-CH_2-CH_2-S-$  stehen,
- $R_4$  für H oder einen  $-N \begin{smallmatrix} R_8 \\ R_9 \end{smallmatrix}$  -Rest steht oder
- $R_3$  und  $R_4$  für Sauerstoff stehen, oder
- $R_1$  und  $R_4$  Glieder eines N-haltigen Sechsrings sind und
- 10  $R_8$  und  $R_9$  für H oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl stehen oder gegebenenfalls mit dem N-Atom einen heterocyclischen 5- oder 6-Ring bilden, der gegebenenfalls auch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten kann,
- 15  $R_5$  für H,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder die Gruppe  $\begin{smallmatrix} & C=N & \\ R_{10} & & R_{11} \end{smallmatrix}$  steht, oder
- $R_5$  und  $R_3$  eine Bindung bilden, und
- $R_{10}$  und  $R_{11}$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl stehen oder Glieder eines N-haltigen 5- oder 6-Rings sind,
- 20  $R_6$  für H oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht und

$R_7$  für H oder Halogen, insbesondere für F, Cl oder Br steht.

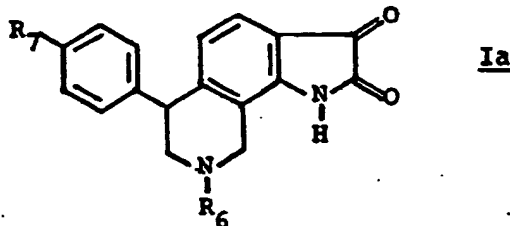
Weiterhin wurde gefunden, daß man die Verbindungen der allgemeinen Formel I erhält, wenn man Verbindungen der allgemeinen Formel II,



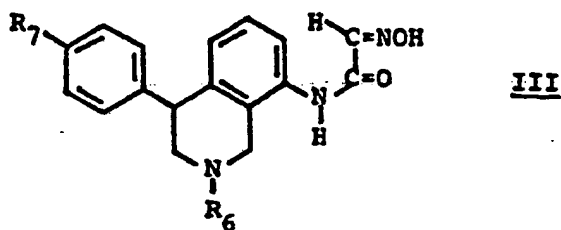
in der

$R_6$  und  $R_7$  die oben angegebene Bedeutung haben,

einer doppelten Ringschlußreaktion in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels unterwirft. Man erhält so Isatine der allgemeinen Formel Ia.



Verbindungen der Formel Ia werden auch erhalten, wenn man Verbindungen der Formel III,

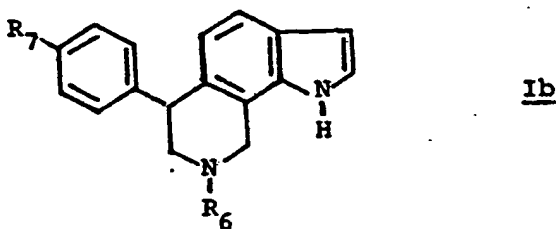


in der

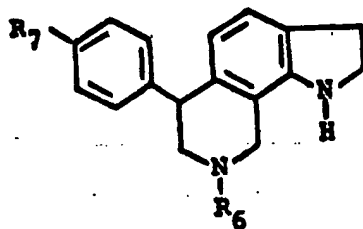
$R_6$  und  $R_7$  die oben gegebenen Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels cyclisiert.

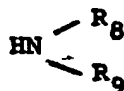
- 5 Ausgehend von den Isatinen der Formel Ia lassen sich weitere Verbindungen der Formel I herstellen. So erhält man durch Reduktion der Isatine Ia mit komplexen Metallhydriden die Indole Ib,



- 10 die ihrerseits weiter zu den Dihydroindolen Ic

Ic

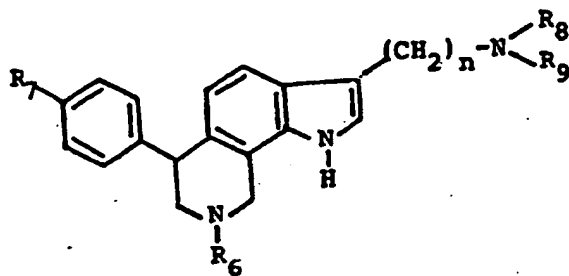
reduziert werden können. Umsetzung der Indole Ib mit  
Mannich-Reagenzien ( $n = 1$ ) oder mit Oxalylchlorid ( $n = 2$ ),  
anschließend mit einem primären oder sekundären Amin  
5 der Formel IV,

IV

in der

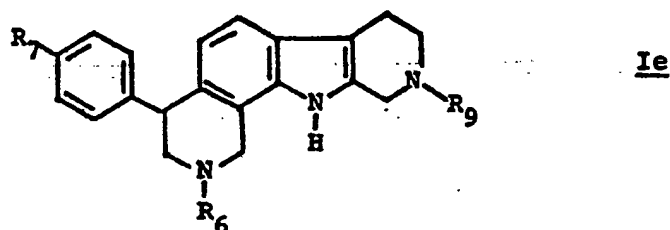
$R_8$  und  $R_9$  die oben gegebene Bedeutung besitzen,

mit nachfolgender Reduktion führt zu Verbindungen der  
10 Formel Id mit basischen Alkylresten im Indolring.

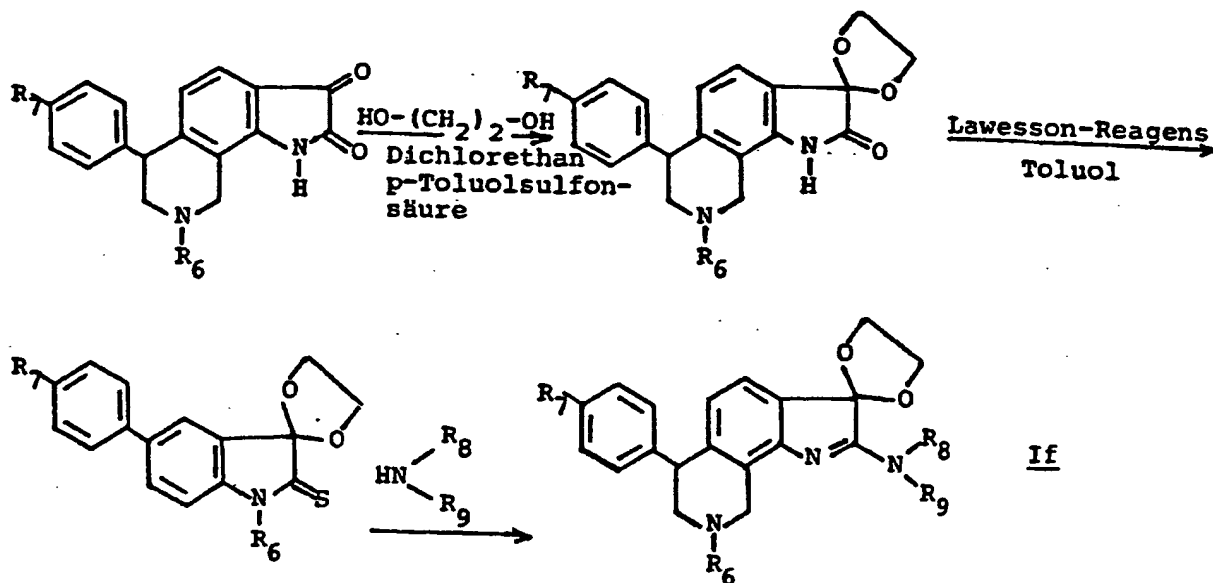
Id



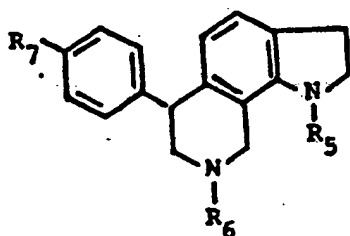
Weitere Umsetzung der Verbindungen der Formel Id ( $n = 2$ ) mit Formaldehyd liefert  $\beta$ -Carboline der Formel Ie.



- 5 Verbindungen der Formel If erhält man aus den Isatinen der Formel Ia, wenn man die Ketofunktion mit Ethylen-glykol ketalisiert, die Säureamidfunktion mit Lawesson-Reagens schwefelt und dann die Thioamidfunktion mit primären oder sekundären Aminen der Formel IV in eine Amidfunktion umwandelt.

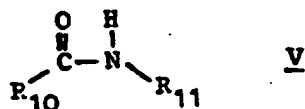


Verbindungen der Formel Ig ( $R_5 = C_1 - C_4$ -Alkyl)

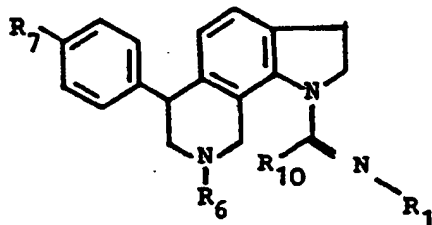
Ig

erhält man aus Verbindungen der Formel Ic durch reduktive Alkylierung mit  $C_1$ - $C_4$ -Aldehyden und  $NaCNBH_3$ .

- 5 Die Umsetzung von Verbindungen der Formel Ic mit Säureamiden der Formel V,

V

in der  $R_{10}$  und  $R_{11}$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, und  $POCl_3$  liefert die Verbindungen der Formel Ih.

Ih

10

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe der allgemeinen Formel I zeigen eine ausgeprägte Wirkung auf das zentrale Nervensystem. Sie zeigen anxiolytische, nootrope, insbeson-

dere aber auch antidepressive Wirkungen. Daher eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von depressiven Zuständen und stellen somit eine Bereicherung des Arzneimittelschatzes dar.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

$R_1$  für H oder  $C_1-C_3$ -Alkyl steht, das durch den

Rest  $-N \begin{matrix} \nearrow R_8 \\ \searrow R_9 \end{matrix}$  substituiert ist, wobei  $R_8$  und  $R_9$

10 unabhängig voneinander für H oder  $C_1-C_4$ -Alkyl stehen oder zusammen mit dem N-Atom einen Piperidin-, Pyrrolidin-, Morpholin- oder Piperazinring bilden,

$R_4$  für H steht,

$R_2$  und  $R_3$  für H stehen oder eine Bindung bilden,

$R_5$  für H steht,

15  $R_6$  für  $CH_3$  und

$R_7$  für H oder F steht.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

$R_1$  und  $R_4$  für H stehen,

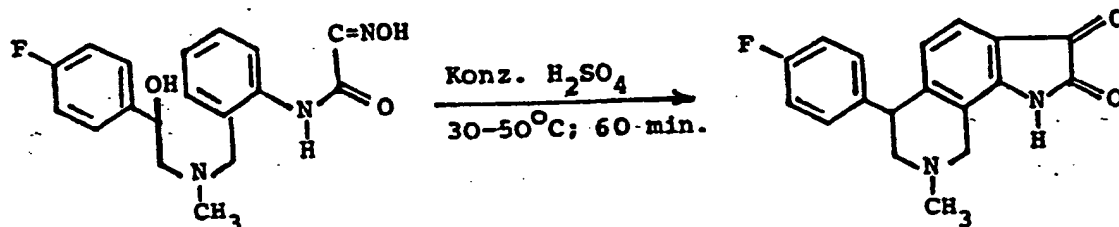
$R_2$  und  $R_3$  für H stehen oder eine Bindung bilden,

$R_5$  für H steht,

$R_6$  für  $CH_3$  und

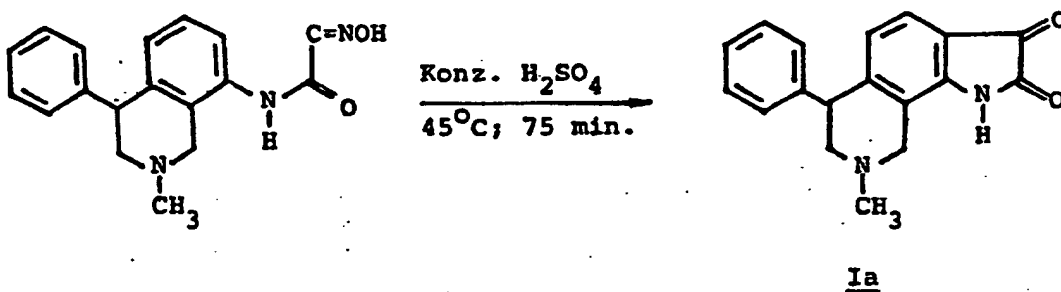
$R_7$  für F steht.

- 5 Die Herstellung von Verbindungen der Formel Ia wird beispielhaft durch folgendes Formelschema erläutert:

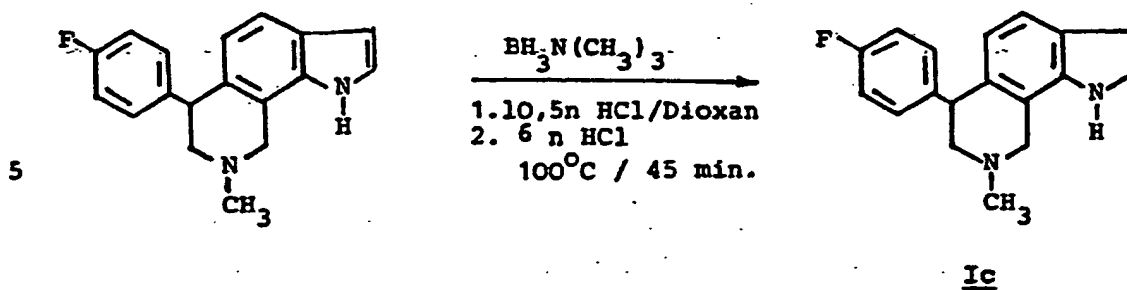
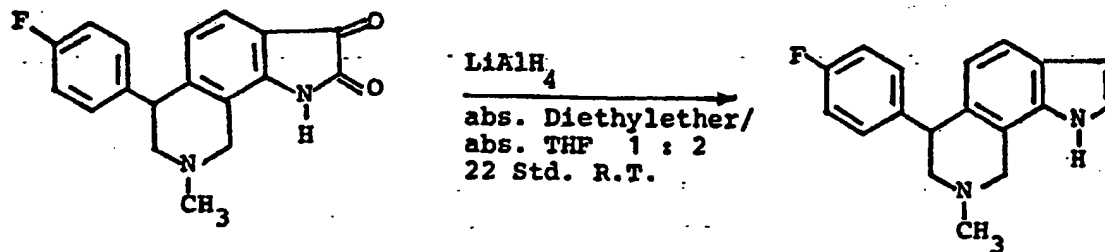


Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia wird durch das folgende Reaktionsschema

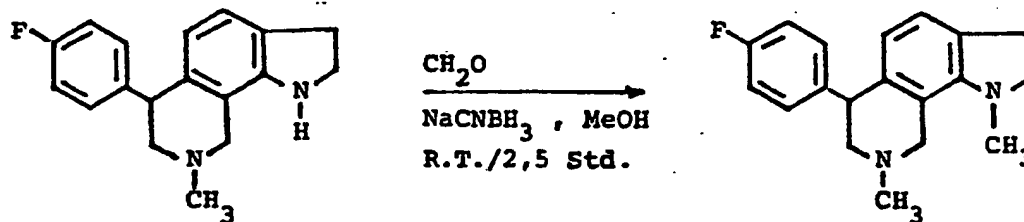
- 10 beispielhaft veranschaulicht:

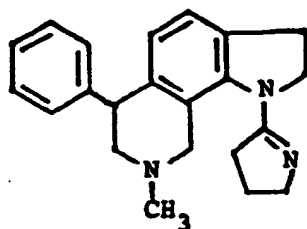
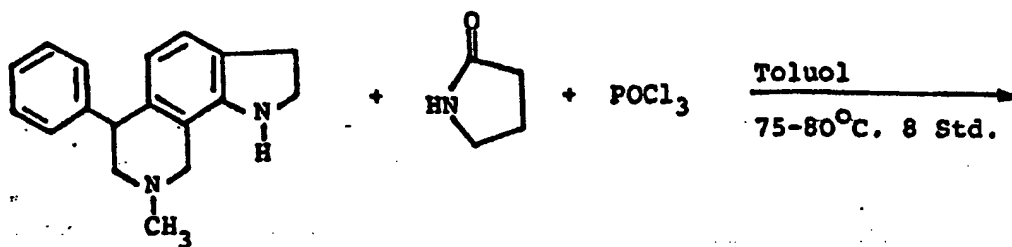


Die beiden folgenden Formelschemata erläutern beispielhaft die Herstellung von Verbindungen der Formeln Ib und Ic:

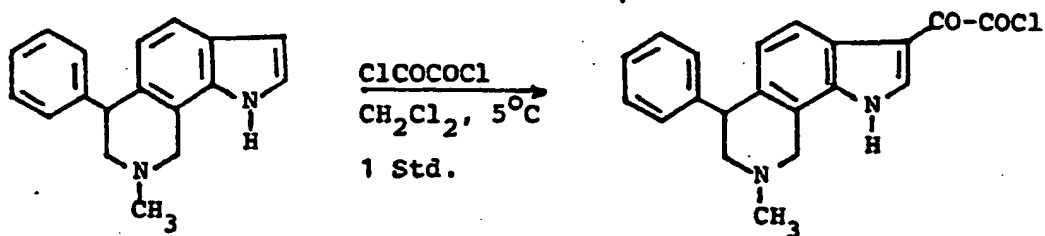
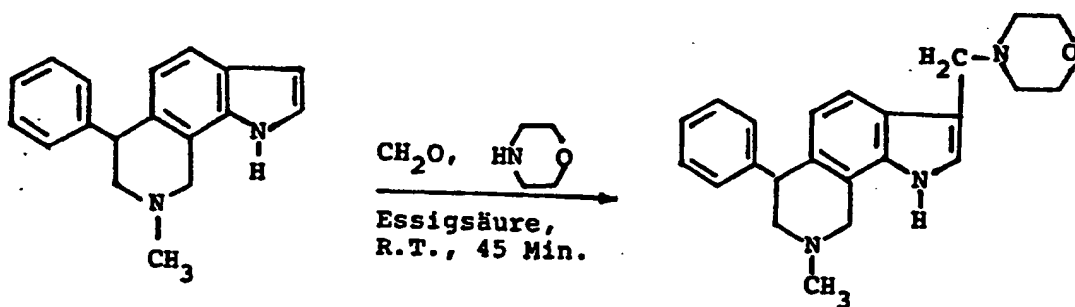


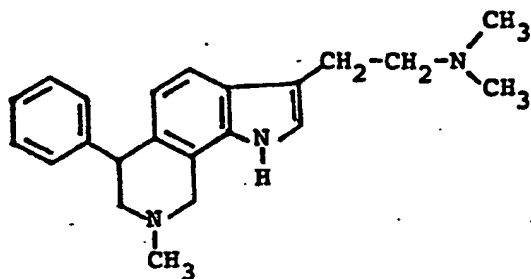
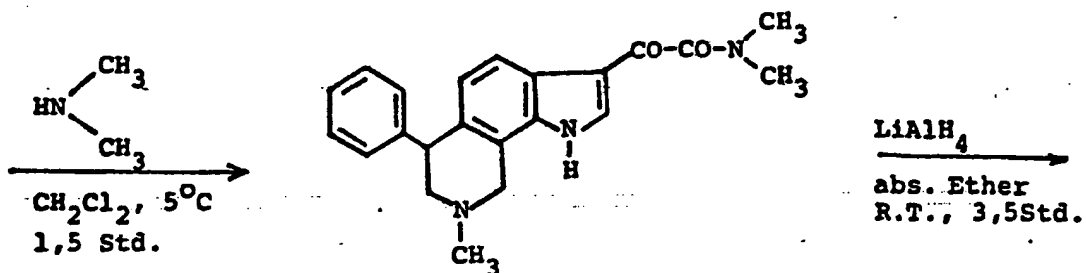
Ausgehend von den Verbindungen Ic, erhält man die Verbindungen Ig und Ih, wie durch die folgenden Reaktionsgleichungen beispielhaft erläutert wird:



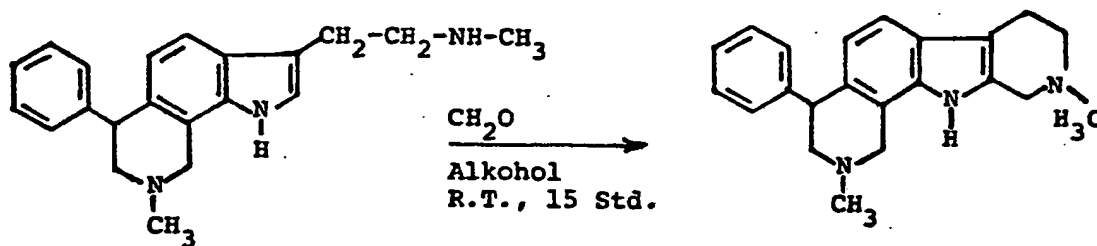


Die Herstellung von Verbindungen der Formel Id veranschaulichen die beiden folgenden Beispiele:

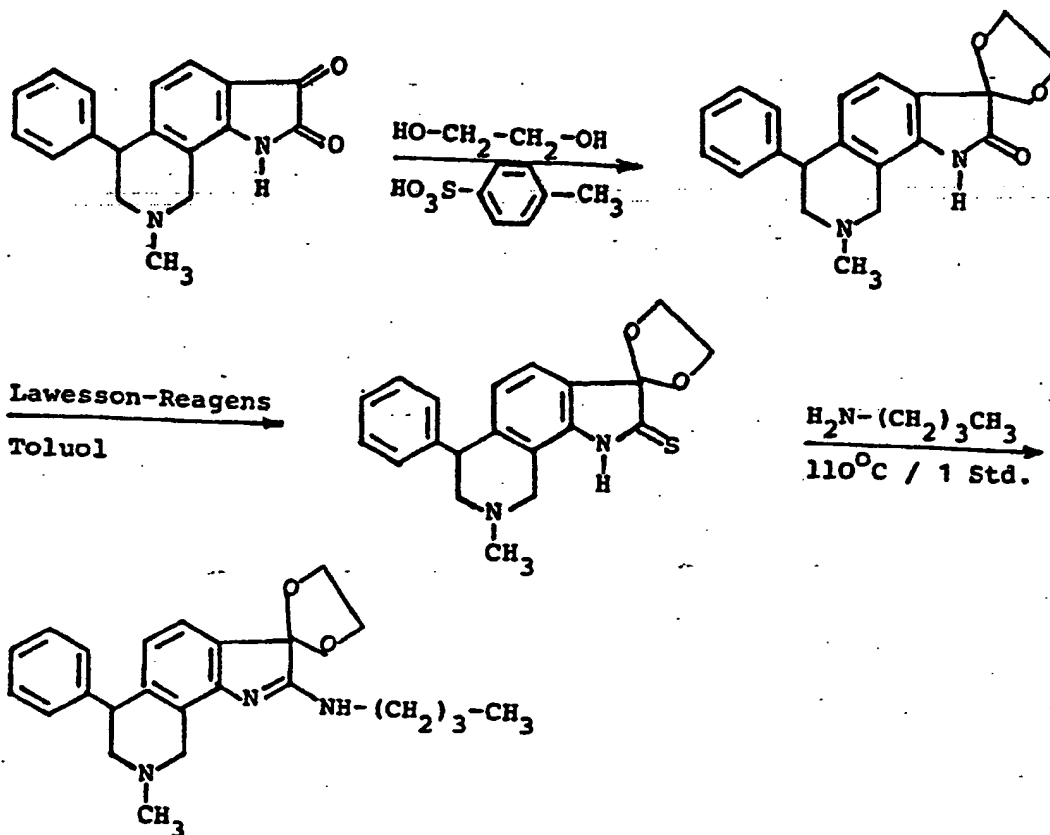




Carboline der Formel Ie erhält man auf dem durch das folgende Beispiel erläuterten Reaktionsweg:



Das folgende Schema beschreibt beispielhaft die Herstellung von Amidinen der Formel If:





Die Umsetzung der Oxime II zu den Isatinen Ia wird in einer starken wasserabspaltenden Säure als Lösungsmittel durchgeführt. Als solche eignen sich konzentrierte Schwefelsäure oder auch Polyphosphorsäure. Die Reaktion kann  
5 bei Temperaturen zwischen ca. 10°C und 120°C durchgeführt werden. Bevorzugt wird die Reaktion zwischen 30°C und 80°C, insbesondere zwischen 40°C und 50°C durchgeführt. Die Reaktionszeiten bewegen sich je nach Temperatur zwischen wenigen Minuten und einigen Stunden. Wird die  
10 Reaktion zwischen 40°C und 50°C durchgeführt, so beträgt die Reaktionszeit ca. 1 Stunde.

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen erfolgt auch die Umsetzung der Oxime III zu den Isatinen Ia.

Die Reduktion der Isatine Ia zu den Indolen Ib wird vorzugsweise mit komplexen Metallhydriden, insbesondere mit  $\text{LiAlH}_4$ , durchgeführt. Als Lösungsmittel finden inerte aprotische Lösungsmittel Verwendung, insbesondere Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Diglyme oder Gemische dieser Lösungsmittel. Die  
15 Reaktion wird bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels, insbesondere bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Reduktion der Indole Ib zu den Dihydroindolen Ic wird vorzugsweise mit Borwasserstoffverbindungen durchgeführt. Bevorzugt verwendet man Aminoboran-Komplexe  
25 oder auch  $\text{NaBH}_4$  oder  $\text{NaCNBH}_3$  in organischen Säuren, wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure. Als Lösungsmittel

- werden Gemische von wäßrigen Mineralsäuren, beispielsweise wäßrige Salzsäure, mit organischen Lösungsmitteln, wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethanol, oder aber organische Carbonsäuren, wie Essigsäure oder Trifluor-  
5 essigsäure, verwendet. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Für die Herstellung der Mannich-Basen Id ( $n = 1$ ) aus den Indolen Ib verwendet man als Lösungsmittel Gemische von organischen Lösungs-  
10 mitteln mit wäßrigen Mineralsäuren oder organischen Säuren oder auch wäßrige organische Carbonsäuren. Bevorzugt wird die Reaktion in wäßriger Essigsäure durchgeführt. Die Reaktion wird zwischen 0°C und 100°C, bevorzugt bei Raumtemperatur durchgeführt.
- 15 Die Umsetzung der Indole Ib mit Oxalylchlorid zur Herstellung der Verbindungen Id ( $n = 2$ ) erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels.
- 20 Als Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dioxan, Tetrahydrofuran, Toluol, Chlorbenzol, Methylenchlorid, Dichlorethan. Als Säurebinder werden anorganische Salze, wie Kaliumkarbonat oder Natriumhydrogenkarbonat oder tertiäre organische Basen, wie Triethylamin oder DBU, verwendet. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von  
25 Dioxan als Lösungsmittel und  $K_2CO_3$  als säurebindendem Mittel.

Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen  $-20^{\circ}\text{C}$  und  $60^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt um  $0^{\circ}\text{C}$  durchgeführt. Die weitere Umsetzung der so erhaltenen Zwischenprodukte mit Aminen der Formel IV erfolgt unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie oben angegeben, bevorzugt in Dioxan als Lösungsmittel und mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Hilfsbase.

Die Reduktion dieser Zwischenprodukte zu Verbindungen der Formel Id ( $n = 2$ ) wird vorzugsweise mit komplexen Metallhydriden, insbesondere mit  $\text{LiAlH}_4$ , durchgeführt.

Als Lösungsmittel finden inerte aprotische Lösungsmittel, insbesondere Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Diglyme oder Gemische dieser Lösungsmittel Verwendung. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von absolutem THF als Lösungsmittel.

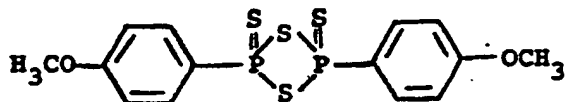
Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt, besonders bevorzugt bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel Id ( $n = 2$ ,  $\text{R}_8 = \text{H}$ ) mit Formaldehyd zu  $\beta$ -Carbolinen der Formel Ie wird vorzugsweise in wäßrigen Mineralsäuren durchgeführt; besonders bevorzugt ist die Verwendung wäßriger Salzsäure. Die Reaktion erfolgt zwischen  $0^{\circ}$  und  $80^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung der Isatine Ia mit Ethylenglykol zur Herstellung der Verbindungen If erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel durch Kochen am Wasserabschei-

der in Gegenwart eines sauren Katalysators. Als Lösungsmittel seien genannt: Dichlorethan, Toluol, Chlorbenzol. Bevorzugt ist die Verwendung von Dichlorethan als Lösungsmittel und p-Toluolsulfonsäure als Katalysator.

- 5 Die Schwefelung der so erhaltenen Zwischenprodukte wird mit Lawesson-Reagens



- 10 oder  $P_2S_5$  in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als solche finden Toluol, Xylol, Dimethoxyethan, THF oder Dioxan Verwendung. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel. Bevorzugt wird die Reaktion bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

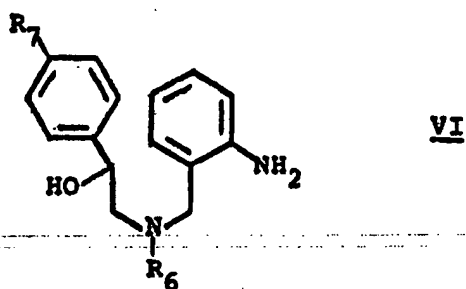
- 15 Die Umsetzung der so erhaltenen Thioamide mit Aminen der Formel IV zu den Amidinen der Formel If kann mit oder ohne Lösungsmittel erfolgen. Bevorzugt ist die Verwendung eines Überschusses des Amins der Formel IV als Lösungsmittel. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen  $50^\circ\text{C}$  und  $150^\circ\text{C}$  durchgeführt, bevorzugt bei Temperaturen zwischen  $80^\circ\text{C}$  und  $120^\circ\text{C}$ .

- 20 Die Herstellung von Verbindungen der Formel Ig ( $R_5 = C_1-C_4\text{-Alkyl}$ ) erfolgt durch Alkylierung der Amine Ic. Bevorzugt ist die reduktive Alkylierung der Amine Ic mit

Aldehyden und Ketonen in Gegenwart eines Wasserstoffdonor. Als Lösungsmittel verwendet man polare organische Lösungsmittel oder deren Gemische mit Wasser. Bevorzugt ist die Verwendung von Alkoholen als Lösungsmittel, insbesondere die Verwendung von Methanol. Die Reaktion wird in einem pH-Bereich zwischen 3 und 8 durchgeführt, bevorzugt in einem pH-Bereich zwischen 5 und 6. Bevorzugt wird dieser pH-Wert durch Zugabe einer organischen Säure, insbesondere durch Zugabe von Essigsäure eingestellt. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt; bevorzugt wird die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Umsetzung der Amine Ic mit Säureamiden der Formel V in Gegenwart von  $\text{POCl}_3$  zu Amidinen der Formel Ih erfolgt in inerten organischen Lösungsmitteln. Genannt seien Toluol, Xylol, Dichlorethan, Chloroform, Tetrahydrofuran und Dioxan. Bevorzugt ist die Verwendung von Toluol. Die Umsetzung des Säureamids mit  $\text{POCl}_3$  erfolgt bei Temperaturen zwischen 0° und 80°C. Bevorzugt wird die Umsetzung bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Umsetzung des Amins mit dem aktivierten Säureamid wird bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt. Bevorzugt wird die Reaktion zwischen 70°C und 90°C durchgeführt.

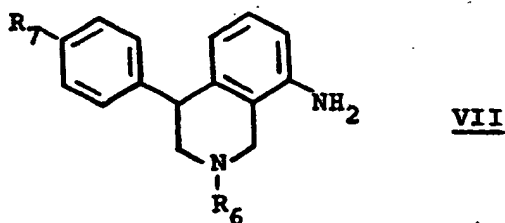
Die Ausgangsstoffe der Formel II sind neu. Sie lassen sich aus den Aminen der Formel VI



- durch Umsetzung mit Chloralhydrat und Hydroxylamin herstellen. (Isatin-Synthese nach Sandmeyer (Krauch, Kunz; Reaktionen der organischen Chemie, Dr. Alfred Hühlig, Verlag Heidelberg, 5. Auflage).)
- 5

Die Amine der Formel VI sind zum Teil bekannt. Soweit sie neu sind, lassen sie sich nach literaturbekannten Verfahren, wie sie in der Deutschen Patentanmeldung - DE-PS 1 670 694 - beschrieben sind, herstellen.

- 10 Die Ausgangsstoffe der Formel III sind neu. Sie lassen sich aus Aminen der Formel VII



herstellen (Isatin-Synthese nach Sandmeyer).

- Die Amine der Formel VII sind zum Teil aus der deutschen Patentanmeldung - DE-PS 1 670 694 - bekannt. Neue Ver-
- 15

bindungen der Formel VII lassen sich in Analogie zu den dort beschriebenen Verbindungen herstellen.

- Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I enthalten oder die aus einer oder mehreren Verbindungen der obigen Formel bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- 10 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen, vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruch-
- 15 teil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entspricht. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht
- 20 wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben Tagesdosis oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

- Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel
- 25 jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, genannt.

- 5 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethyl-
- 10 cellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptions-
- 15 beschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum-, Calcium- und Magnesium-
- 20 stearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.
- 25 Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.



Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

5      Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyethylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett und höhere Ester (z.B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

10      Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl  
15      und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

20      Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

25      Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe, wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und sorbitanester, mikrokristalline

Cellulose, Aluminiummethanhydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Traganth oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

5 Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z.B. Saccharin, enthalten.

10 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung, vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer Verbindungen der obigen Formel auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

15 Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

20 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch die Verwendung der Verbindungen der obigen Formel sowie die Verwendung von pharmazeutischen Zubereitungen, die eine oder mehrere Verbindungen der oben angegebenen Formel enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung, insbesondere der oben angeführten Erkrankungen.

25

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rektal, vorzugsweise oral, gegebenenfalls auch in einer magensaftresistenten Zubereitung appliziert werden.

- 5 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe in Mengen von etwa 0,01 bis etwa 100, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, verteilt auf 1 bis 6 Verabreichungen und zwar vor oder/und während oder/und nach der Mahlzeit
- 10 oral zu applizieren. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe, vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 5 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des
- 15 zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der
- 20 oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines
- 25 Fachwissens leicht erfolgen.

Nachstehend werden einige Testergebnisse der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I angegeben, die auf anxiolytische, nootrope und antidepressive Eigenschaften geprüft wurden. Als Leittest für anxiolytische Wirkung

- 5 diente der Tedeschi-Test (Tedeschi; et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 129, 28-34, 1954), für die antidepressive Wirkung der Antitetraabenazin-Test (J.L. Howard; et al., in: Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives, herausgegeben von S.J. Enna et al., Raven Press N.Y., S. 107-120, 1981) und Amphetaminpotenzierungstest (J.L. Howard; et al., in: Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives, herausgegeben von S.J. Enna et al., Raven Press N.Y., S. 107-120, 1981). Beispielsweise wurden für die antidepressiven
- 10 Wirkungen der erfindungsgemäßen Substanzen folgende Werte erhalten:
- 15

1) Tetraabenazin Antagonismus

- Antidepressiv wirksame Substanzen antagonisieren die durch Tetraabenazin induzierte Ptoxis bei Mäusen. Der  $DE_{50}$ -Wert gibt diejenige Dosis an, bei der die
- 20 durch 20 mg/kg i.p. Tetraabenazin induzierte Ptoxis zu 50 % reduziert ist. Dazu seien Beispiele genannt:

Verbindung	$DE_{50}$ (mg/kg i.p.)
1 a (als freie Base)	1,0
1 b (als freie Base)	2,0
2 a (als Maleinat Salz)	0,3
2 b (als Maleinat Salz)	0,2
3 a (als Hydrochlorid)	0,1
3 b (als Hydrochlorid)	0,01
4 (als Hydrochlorid)	0,01
7 a (als Hydrochlorid)	0,1
7 b (als Hydrochlorid)	0,1
6 c (als Hydrochlorid)	2,0

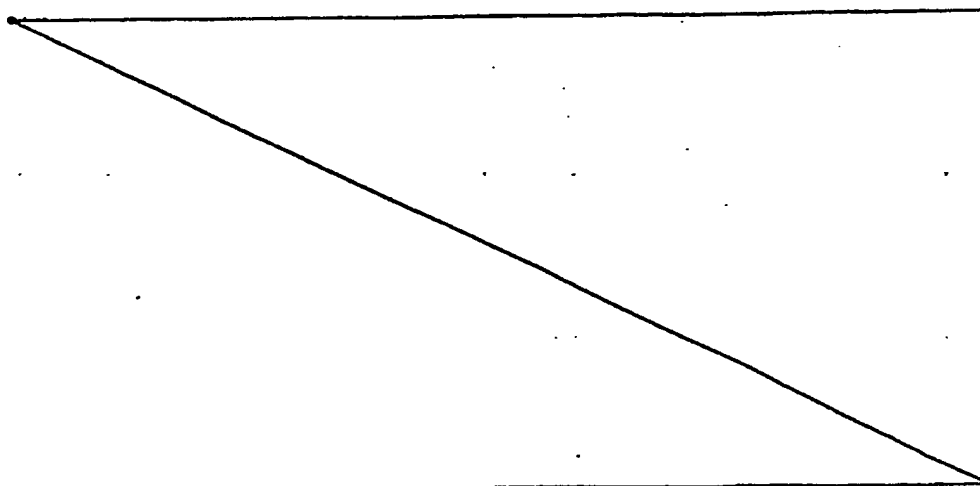
2) Amphetamin-Potenzierung

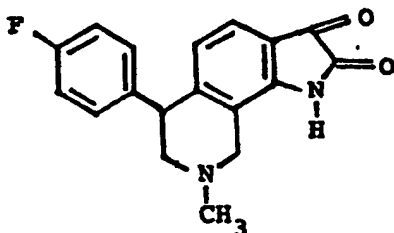
Antidepressiv wirksame Substanzen potenzieren das  
Amphetamin-induzierte stereotype Verhalten bei der  
Ratte.

- 5 Der angegebene  $DE_{50}$ -Wert ist die Dosis, bei der das  
Amphetamin-induzierte Verhalten nach Gabe von 2 mg/kg  
DL-Amphetaminsulfat i.v. um 50 % verstärkt ist.  
Dazu seien Beispiele genannt:

Verbindung	$DE_{50}$ (mg/kg i.p.)
2 a (als Maleinat Salz)	2,4
2 b (als Maleinat Salz)	3,9
3 a (als Hydrochlorid)	1,2
3 b (als Hydrochlorid)	2,2

- 10-- Die vorliegende Erfindung soll durch die nachfolgenden  
Beispiele noch näher erläutert werden.

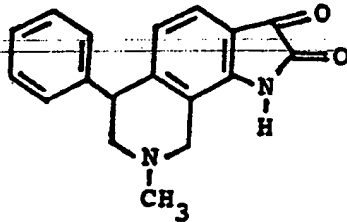


Beispiel 18-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido-  
[4,3-g]indol-2,3-dion1 a

- 5 Zu 78 ml (1,37 Mol) konz.  $H_2SO_4$ , die auf  $35^\circ C$  erwärmt  
ist, gibt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß  
tropfenweise eine Lösung von 27 g (0.0781 Mol) 2-Methyl-  
(2-(hydroxiiminoacetyl)amino)benzyl)amino-1-(4-fluorphe-  
nyl)ethanol in 35 ml  $CH_2Cl_2$  und rührt anschließend bei  
10  $45^\circ C$  1 Std. nach. Die Reaktionslösung wird auf 500 g  
Eis gegossen und bei  $0^\circ C$  mit 25 %iger NaOH auf pH-6.8  
eingestellt. Den Niederschlag saugt man ab, wäscht mit  
 $H_2O$  und trocknet im Exsikkator bei  $60^\circ C$  über  $P_2O_5$   
unter Wasserstrahlvakuum.
- 15 Ausbeute: 22,1 g (91 %) gelbgefärbte Substanz;  
Fp (Micro-Kofler):  $197^\circ - 200^\circ C$  unter Zer-  
setzung

Analog wurde hergestellt:

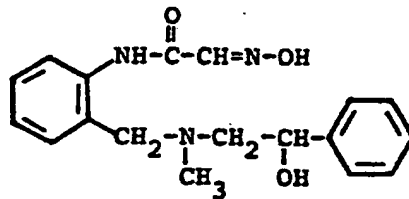
8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]  
indol-2,3-dion

1 b

Ausbeute: 90 % d.Th.; Fp (Mettler FP61): 214.7°C

5 Herstellung der Ausgangsstoffe:

2-Methyl(2-(hydroxiiminoacetylamino)benzyl)amino)-1-phenylethanol



- 10 189.9 g (1.146 Mol) Chloral-Hydrat werden unter Rühren  
in 2.6 l H<sub>2</sub>O gelöst und bei Raumtemperatur mit einer  
Lösung von 306 g 2-Methyl(2-aminobenzyl)amino-1-phenyl-  
ethanol in 666 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Nach 5 Min. werden  
1280 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und eine Lösung von 229 g (3.297 Mol)  
Hydroxylamin-Hydrochlorid in 1.08 l H<sub>2</sub>O zugegeben.  
15 Anschließend erwärmt man innerhalb 40 Min. auf 106°C  
Innentemperatur. Die Reaktionstemperatur wird 2 Min. auf

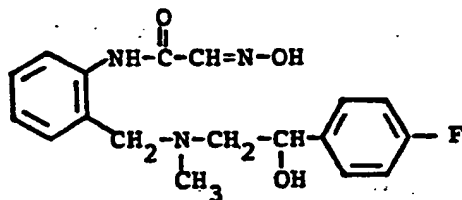
106°C gehalten und dann durch rasches Abkühlen mit Eis/  
H<sub>2</sub>O auf Raumtemperatur gebracht. Die Reaktionsmischung  
wird mit MeOH versetzt bis die organischen Substanzen  
gelöst sind. Mit 25 %iger NaOH stellt man einen pH-Wert  
5 von 7.8 ein und zieht am Rotationsverdampfer das Lösungs-  
mittel ab. Die wäßrige Phase wird mit Essigsäureethyl-  
ester extrahiert, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ge-  
trocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Den Rückstand  
befreit man im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten und  
10 trocknet anschließend im Exsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Ausbeute: 317 g (91 %)

Auf analogem Wege wurde erhalten:

2-(Methyl-(2-(hydroxiiminoacetyl-amino)benzyl)amino)-1-  
(4-fluorphenyl)ethanol

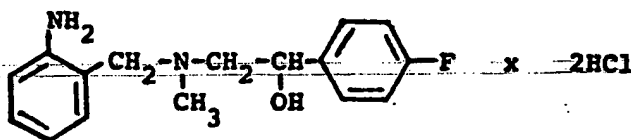
15



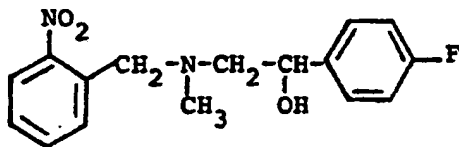
Das Rohprodukt wurde an Kieselgel 60 mit Essigsäureethyl-  
ester als Fließmittel chromatografiert.

Ausbeute: 76 % d.Th.



2-(Methyl-(2-aminobenzyl)amino)-1-(4-fluorophenyl)ethanol

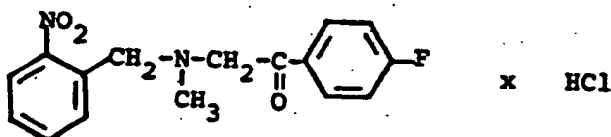
- Eine Lösung von 124.5 g (0.409 Mol) 2-Methyl-(2-nitrobenzyl)-amino-1-(4-fluorophenyl)ethanol in 150 ml Ethanol und 500 ml Essigsäureethylester wird mit 1 g PtO<sub>2</sub> bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck bis zur Aufnahme von 3 Mol-Äquivalent H<sub>2</sub> hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, dampft das Filtrat am Rotationsverdampfer ein und löst den Rückstand in 450 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wird 3 mal mit je 200 ml H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration wird mit HCl/Diethylether versetzt. Das ausgefallene Salz wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Exsikkator über NaOH bei 60°C unter Wasserstrahlvakuum getrocknet.
- Ausbeute: 136 g hygroskopisches Hydrochlorid; Fp (Micro-Kofler): 125° - 127°C.

2-(Methyl(2-nitrobenzyl)amino)-1-(4-fluorophenyl)ethanol

140 g (0.413 Mol) 2-Methyl-(2-nitrobenzyl)amino-1-(4-fluorphenyl)ethanon werden in 82.8 ml MeOH gelöst, auf 4°C abgekühlt und unter Rühren tropfenweise innerhalb 2 Stdn. mit einer Lösung von 37.83 g (0.657 Mol) Natriumborhydrid in 270 ml 0.1 n NaOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Man engt am Rotationsverdampfer ein und extrahiert mit Essigsäureethylester. Die organische Phase trocknet man über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zieht das Lösungsmittel ab. Der ölige Rückstand wird im Ölpumpenvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

Ausbeute: 124.5 g (99 %).

2-(Methyl(2-nitrobenzyl)amino)-1-(4-fluorphenyl)ethanon

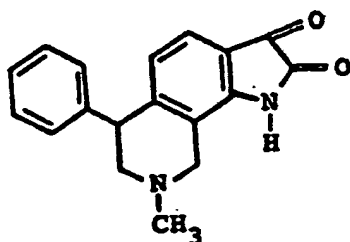


135.8 g (0.67 Mol) Methyl-(2-nitrobenzyl)amin und 187.5 ml (1.339 Mol) Triethylamin werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 1.87 l Ethanol gelöst und anschließend portionsweise mit 148 g (0.682 Mol) 2-Brom-1-(4-fluorphenyl)ethanon versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 Std. gerührt. Dann zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab und löst den Rückstand in 1.3 l Toluol. Die Toluol-Phase wäscht man mehrmals mit H<sub>2</sub>O, trocknet über

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  und versetzt mit HCl/Diethylether. Der schmierige Niederschlag wird durch Dekantieren vom Toluol getrennt und mit Aceton zur Kristallisation gebracht. Der farblose Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

5 Ausbeute: 158.5 g (70 %); Fp (Mettler FP61): 171.9°C.

8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]-indol-2,3-dion

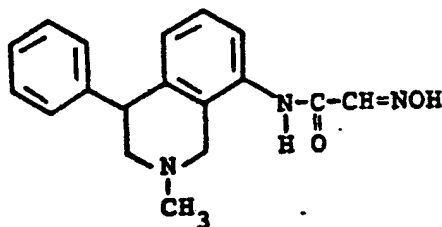


1 b

10 17,5 g (0,0566 Mol) N-Methyl-4-phenyl-8-(hydroxyiminoacetyl-amino)isochinolin wurden in kleinen Portionen zu 43,75 ml konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  bei 45°C gegeben, und das Gemisch wurde 75 Min. auf 45°C erwärmt. Es wurde auf Raumtemperatur gekühlt und auf 450 g Eis gegeben. Dann wurde mit 2 n NaOH ein pH von 6,8 eingestellt. Der ausgefallene  
15 Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen erhält man 15,3 g (92,5% d.Th.) orange gefärbtes Rohprodukt. (Fp des Reinprodukts = ca. 188°C Zers.).

Herstellung der Ausgangsverbindung:

20 N-Methyl-4-phenyl-8(hydroxiiminoacetyl-amino)isochinolin

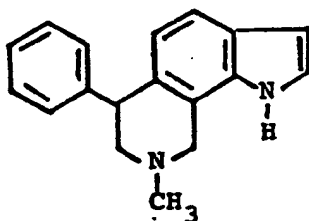


TP 67

- Zu 6,23 g (0,0376 Mol) Chloralhydrat in 86 ml Wasser wurde eine Lösung von 10,75 g (0,0345 Mol) N-Methyl-4-phenyl-8-amino-isochinolinhydrochlorid in 22 ml H<sub>2</sub>O gegeben. Nach 5 Minuten wurden 42,5 g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und eine Lösung von
- 5 7,6 g (0,109 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid in 36 ml H<sub>2</sub>O hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde innerhalb von 40 Minuten auf 106°C (Innentemperatur) erwärmt. Nach 2 Minuten wurde mit Eis/H<sub>2</sub>O-Kühlung rasch auf 18°C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml Methanol
- 10 versetzt und mit 2 n NaOH ein pH von 7,6 eingestellt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgesaugt und gründlich mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Trocknen wurden 9,7 g (90,2% d.Th.) Rohprodukt vom Fp. 151,3°C (Mettler FP 61) erhalten.

15 Beispiel 2:

8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-q]-indol



2 a

- 20 20 g (0.524 Mol) LiAlH<sub>4</sub> werden unter Rühren, Stickstoffspülung und Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur in 400 ml abs. Diethylether aufgeschlämmt. Anschließend werden 550 ml abs. THF zugegeben und dann portionsweise

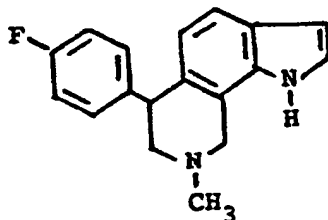
34 g (0.116 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido [4,3-g]indol-2,3-dion. Das Reaktionsgemisch wird 3 1/2 Std. bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Zersetzung des Reaktionskomplexes tropft man eine Lösung

- 5 von 42 ml H<sub>2</sub>O in 160 ml THF unter Kühlung zu. Der anorganische Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand chromatografiert man an Kieselgel 60 mit einem Laufmittelgemisch: Essigsäureethylester und 8.3 % MeOH.
- 10 Die Reinsubstanz wird im Exsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 60°C unter Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 9.1 g (30%); Fp (Mettler FP61): 157.9°C.

Analog wurde hergestellt:

- 15 8-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido-  
[4,3-g]indol



2 b

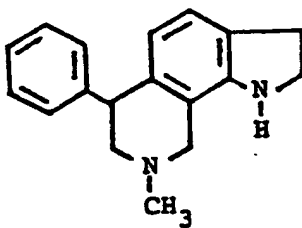
Ausbeute: 44 % d. Th.; Fp (Mettler FP 61): 205.5 °C.

Herstellung eines Salzes mit Maleinsäure

- 2.0 g (0.00713 Mol) 8-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol werden in 10 ml Ethanol aufgeschlämmt und unter Rühren mit einer Lösung von 0.91 g (0.00784 Mol) Maleinsäure in 10 ml Ethanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das kristalline Produkt saugt man ab, wäscht mit Ethanol/Ether und trocknet im Exsikkator bei 95°C über  $P_2O_5$  unter Wasserstrahlvakuum.
- 10 Ausbeute: 2.4 g (85 %); Fp (Mettler FP 61): 170.5°C.

Beispiel 3

8-Methyl-6-phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol

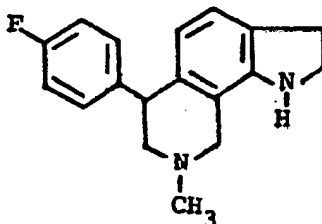
3 a

- Zu einem Gemisch von 26 g (0.1 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-6, 7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol und 29.2 g (0.4 Mol) Trimethylaminoboran in 150 ml abs. Dioxan wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei einer Temperatur
- 5 von 16°C tropfenweise 12,5 ml (0.131 Mol) 10.5 n Salzsäure zugesetzt. Anschließend erhitzt man 30 Min. unter Rückfluß, kühlt auf Raumtemperatur ab, fügt 50 ml (0.3 Mol) 6 n HCl hinzu und erhitzt noch einmal 15 Min. unter Rückfluß. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktions-
- 10 gemisch mit 600 ml H<sub>2</sub>O versetzt, über Kieselgur filtriert und das Filtrat nach Zugabe weiterer 600 ml H<sub>2</sub>O mit 20 g NaOH auf pH 9 eingestellt. Nun wird die wäßrige Phase mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.
- 15 Den öligen Rückstand chromatografiert man an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit Essigsäureethylester und MeOH (20 : 7) als Laufmittel.

Ausbeute: 29.5 g (62,5 %); Fp (Mettler FP 61) : 125.1°C.

Analog Beispiel 3 wurde hergestellt:

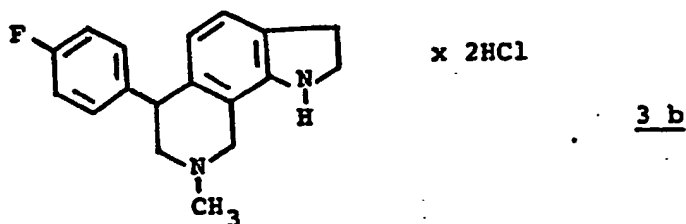
- 20 8-Methyl-6-(4-fluorphenyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido-  
[4,3-g]indol



Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus Essigsäureethylester und MeOH (2 : 1) chromatografiert.

Ausbeute: 3.0 g (43 %); Fp (Mettler FP 61) : 137.6°C.

5 Herstellung des Hydrochlorids:

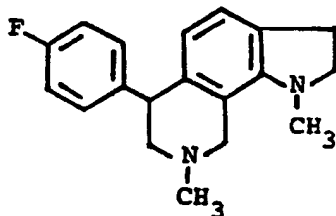


Die Base wird mit etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

Fp (Mettler FP 61): 176.8°C.

10 Beispiel 4

1,8-Dimethyl-6-(fluorphenyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol

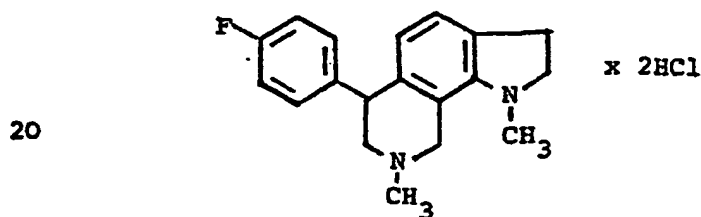




- 2,3 g ( 0.00814 Mol) 8-Methyl-6-(fluorphenyl)-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol werden in 20 ml MeOH gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0.977 g (0.0163 Mol) Essigsäure und 0.791 ml (0.00976 Mol) Formalin
- 5 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Std. nachgerührt und anschließend werden in mehreren Portionen 1,53 g (0.0244 Mol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben. Zur Vervollständigung der Reaktion rührt man 1.5 Std. bei Raumtemperatur nach. Dann zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab,
- 10 versetzt den Rückstand mit H<sub>2</sub>O und stellt mit 1 n NaOH alkalisch. Die wäßrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Den öligen Rückstand chromatografiert man an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittel-
- 15 gemisch : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2.5 : 0.15). Das Produkt trocknet man unter Lichtausschluß im Exsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 10<sup>-2</sup> bar.

Ausbeute: 1.8 g sirupöses Produkt.

Herstellung des Hydrochlorids:

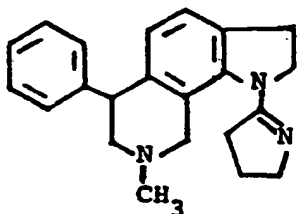


Mit etherischer Salzsäure wird die Base ins Hydrochlorid überführt.

Fp (Mettler FP 61): 188.8°C (unter Zersetzung)

Beispiel 5

- 5 1-(2-Pyrrolin-1-yl)-8-methyl-6-phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



5

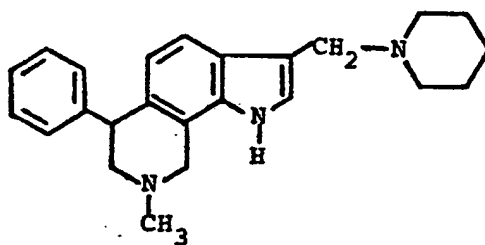
- 10 Zu einer Lösung von 3.4 g (0.04 Mol) Pyrrolidon-(2) in 8 ml Toluol wird unter Rühren und Kühlung bei einer Temperatur zwischen 2° und 0°C eine Lösung von 1.9 ml (0.02 Mol) Phosphoroxichlorid in 6 ml Toluol zugetropft. Man rührt 1 1/2 Std. bei Raumtemperatur und läßt über Nacht stehen. Man setzt anschließend eine Lösung von 5.2 g (0.02 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol in 10 ml Toluol und 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu.
- 15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird abdestilliert und das Reaktionsgemisch unter Rühren 8 Stunden bei einer Temperatur zwischen 75° und 80°C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und

zur Überführung in die freie Base mit 2 n NaOH und H<sub>2</sub>O versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

- Den Rückstand chromatografiert man an Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (2 : 1) und an Aluminiumoxid (Aluminiumoxid 90 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und MeOH (20 : 0,25). Das Produkt wird im Exsikkator über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Wasserstrahlvakuum getrocknet.
- 10 Ausbeute: 3.5 g (52,8 %); FP (Mettler FP 61): 57.9°C.

#### Beispiel 6

3-(1-Piperidinylmethyl)-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol

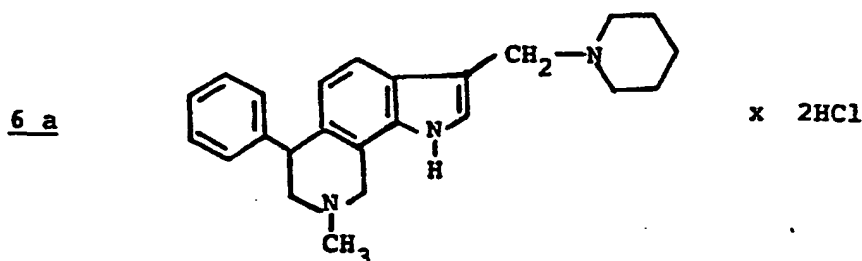


- 15 Eine eisgekühlte Lösung von 1.51 ml (0.01524 Mol) Piperidin und 1.14 ml H<sub>2</sub>O in 4.6 ml Essigsäure wird zusammen

- mit 1.14 ml (0.014 Mol) Formalin auf einmal unter Rühren und Stickstoffspülung zu 2.0 g (0.00762 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol gegeben. Dann wird mit 2 n NaOH alkalisch gestellt und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen. Den Rückstand chromatografiert man an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  (15 : 6 : 0.5). Getrocknet wird das Produkt im Exsikkator über  $\text{P}_2\text{O}_5$  im Wasserstrahlvakuum.

Ausbeute: 3.1 g (89.6 %); Fp (Mettler FP 61): 80,4°C.

#### Herstellung des Hydrochlorids

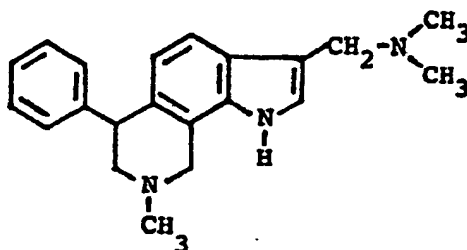


- Die Base wird in MeOH mit 1 n wässriger HCl in das Hydrochlorid übergeführt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird im Exsikkator über NaOH im Wasserstrahlvakuum bei 95°C getrocknet.

Ausbeute: 3.3 g (91,5 %); Fp (Mettler FP 61): 212.8°C.

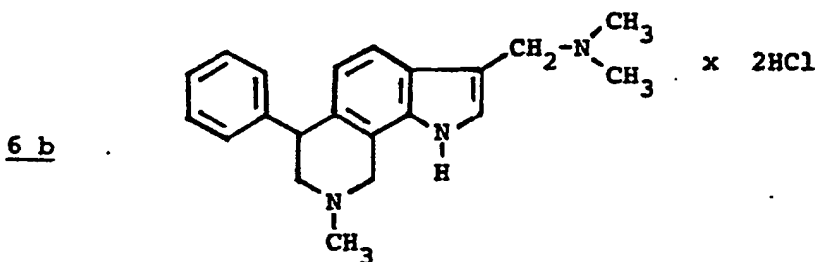
Analog Beispiel 6 wurden hergestellt:

3-Dimethylaminomethyl-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetra-  
hydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



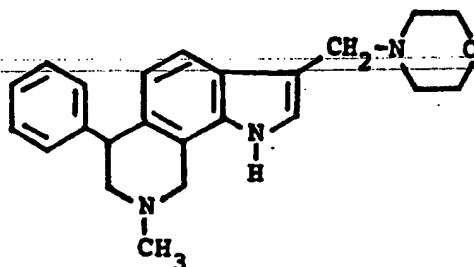
5 Ausbeute: 78 % d. Th.; Fp (Mettler FP 61): 80.9°C.

Herstellung des Hydrochlorids



Das Hydrochlorid wurde in MeOH mit 1 n wäbriger HCl erhalten. Fp (Mettler FP 61): 203°C.

3-(4-Morpholinylmethyl)-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-a]indol



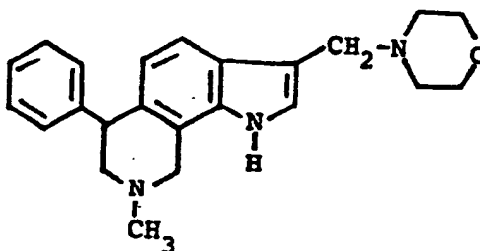
5 Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  (15 : 6 : 0.5) chromatografiert und die Substanz im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 97.5 % d. Th.; Fp (Mettler FP 61): 77,3°C.

Herstellung des Hydrochlorids

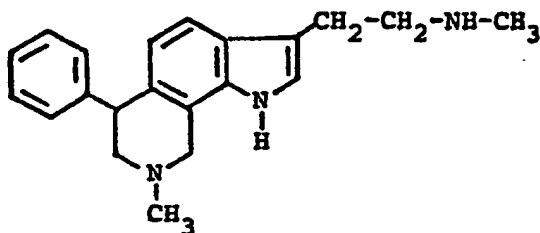
10

6 c

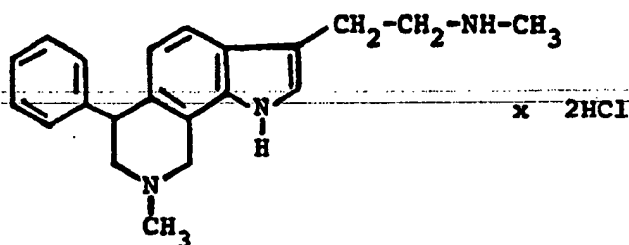


x 2 HCl

Das Hydrochlorid wurde in MeOH mit 1 n wäßriger HCl hergestellt. Fp (Mettler FP 61): 257°C.

Beispiel 73-Methylaminoethyl-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol

- 5 Man legt 4.9 g (0.129 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  in der 69.5 ml abs. THF vor, leitet Stickstoff über und tropft innerhalb von 15 Min. unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemperatur eine Lösung von 11.3 g (0.0325 Mol) 3-(8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol-yl)-2-oxo-essigsäure-methylamid in 50 ml abs. THF zu.
- 10 Anschließend erhitzt man 12 Std. am Rückfluß. Dann wird die Reaktionsmischung unter Kühlung und Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  in 40 ml THF versetzt. Den anorganischen Anteil saugt man ab und wäscht
- 15 den Filtrerrückstand gut mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Anschließend engt man das Filtrat am Rotationsverdampfer ein und chromatografiert den Rückstand an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) über eine Säule mit einem Laufmittelgemisch aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  (15 : 10 : 0.5).
- 20 Ausbeute: 3.9 g (37 %).

Herstellung des Hydrochlorids7 a

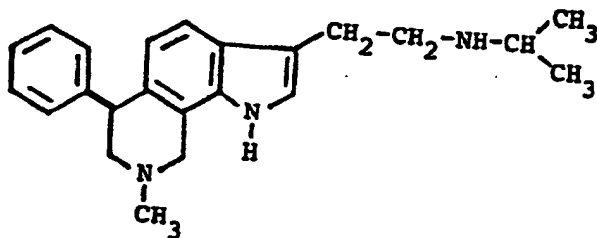
Zur Herstellung des Hydrochlorids wird die Base in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und die Lösung mit etherischer Salzsäure versetzt.

- 5 Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand mit Ether verrieben. Das HCl-Salz wird über NaOH bei  $70^\circ\text{C}$  im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Fp. (Mettler FP 61):  $167.4^\circ\text{C}$ .

Analog wurde hergestellt:

- 10 3-(Isopropylaminoethyl)-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol





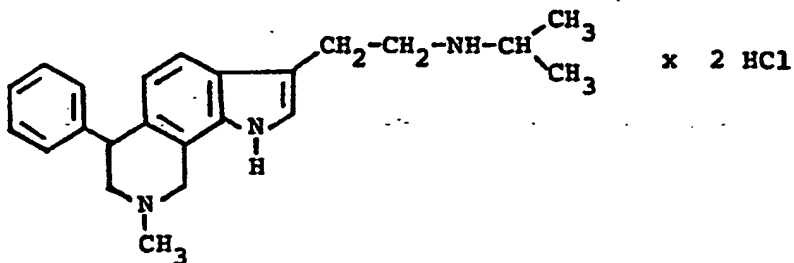
Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) chromatografiert unter Verwendung eines Laufmittelgemisches:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$  (15 : 6 : 0,5). Anschließend wurde die Substanz im Exsikkator über

5  $\text{P}_2\text{O}_5$  im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 65 % d. Th.

Herstellung des Hydrochlorids

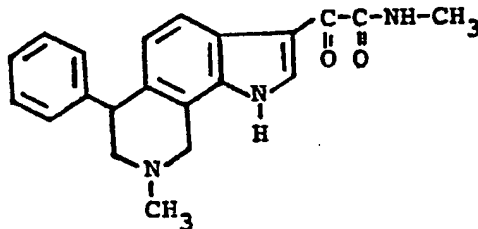
7 b



10 Das Hydrochlorid wurde wie vorstehend beschrieben erhalten. Fp (Mettler FP 61): 223.5°C.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

3-(8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol-yl)-2-oxo-essigsäure-methylamid

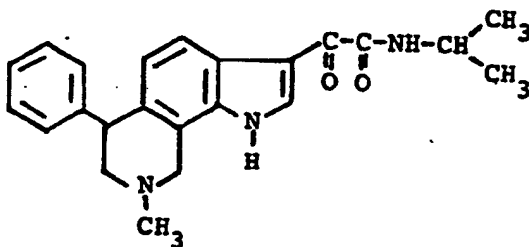


Zu 5.5 g (0.0397 Mol)  $K_2CO_3$  in 78.5 ml abs. Dioxan gibt man 7.92 ml (0.0918 Mol) Oxalylchlorid und kühlt unter Feuchtigkeitsausschluß auf 0°C. Nun wird unter Rühren innerhalb 30 Min. eine Lösung von 8-Methyl-6-phenyl-6,7,-  
5 8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol in 196 ml abs. Di-  
oxan zugetropft und zur Vervollständigung der Reaktion 16 Std. bei Raumtemperatur nachgerührt. Anschließend fügt man 10,9 g (0.0791 Mol)  $K_2CO_3$  zu und läßt dann eine  
10 Lösung von 12.1 g (0.389 Mol) wasserfreiem Methylamin in  
100 ml abs. Dioxan zutropfen und 2 1/2 Std. nachreagieren. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen; der Rückstand wird mit 150 ml  $H_2O$  versetzt und die wäßrige Phase mit 150 ml Diethylether ausgeschüttelt. Der unlös-  
liche Substanzanteil wird abfiltriert, mit 50 ml  $CH_2Cl_2$   
15 gewaschen und über  $P_2O_5$  bei 60°C im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 10.1 g (74 %); Fp (Mettler FP 61): 224.7°C.

Auf analogem Wege wurde erhalten:

20 3-(8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol-yl)-2-oxo-essigsäureisopropylamid

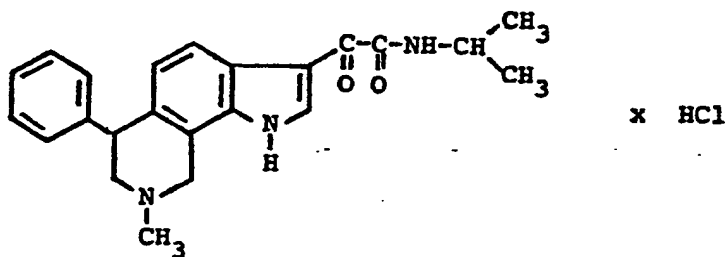


Das Rohprodukt wurde mit einem Laufmittelgemisch aus Essigsäureethylester und MeOH (9 : 1) an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) chromatografiert.

5     Anschließend wurde die Substanz über  $P_2O_5$  im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

Ausbeute: 65 % d. Th.

Herstellung des Hydrochlorids

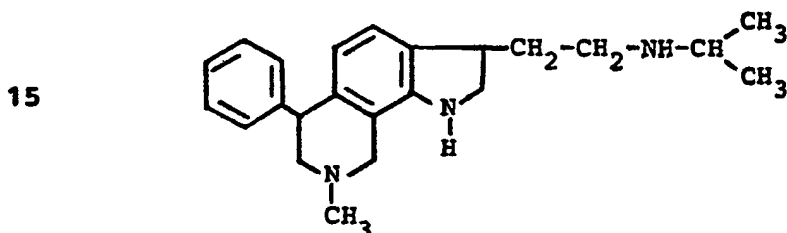


10     Das Hydrochlorid wurde hergestellt wie für die Salze des Beispiels 7 beschrieben.

Fp (Mettler FP 61): 257.6°C.

Beispiel 8

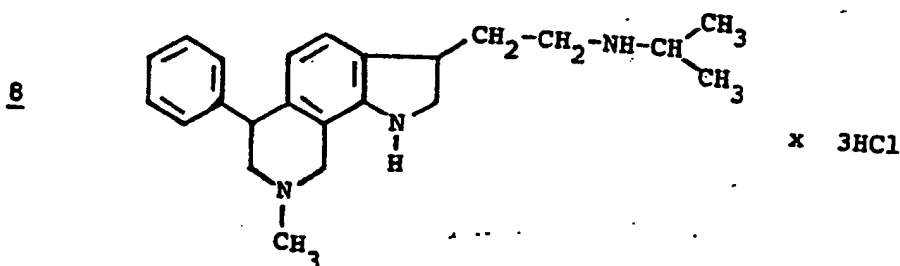
3-(Isopropylaminoethyl)-8-methyl-6-phenyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



- 2.1 g (0.00604 Mol) 3-(Isopropylaminoethyl)-8-methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol werden in 25 ml (0.3275 Mol) Trifluoressigsäure unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß gelöst und anschließend bei
- 5 einer Temperatur von 0° - +2°C tropfenweise mit einer Lösung von 1.76 g (0.0241 Mol) Trimethylaminoboran in 10 ml THF versetzt. Man rührt 1 Std. bei 0°C nach, gibt dann wieder eine Lösung von 1.76 g (0.0241 Mol) Trimethylaminoboran in 10 ml THF hinzu und rührt 2,5 Std. nach.
- 10 Nun wird das Reaktionsgemisch mit 150 ml H<sub>2</sub>O versetzt, mit NaOH auf pH 13 eingestellt und das sich abscheidende ölige Produkt mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wird mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel be-
- 15 freit. Der Rückstand wird zweimal an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) chromatografiert. Fließmittel: zuerst CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (15 : 4 : 0.25), dann Diethylether/MeOH/N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (15 : 3 : 0.25).

Ausbeute: 1.3 g farblose sirupöse Substanz (61.5 %).

20 Herstellung des Hydrochlorids

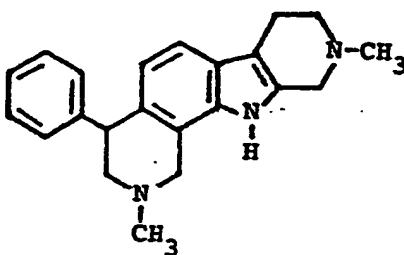


Das Hydrochlorid wurde erhalten wie im Beispiel 7 beschrieben.

Fp (Mettler FP 61): 223°C.

### Beispiel 9

- 5 3,7-Dimethyl-9-phenyl-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydro-5H-  
dipyrido[4,3-g:3',4'-b]indol



- 0.8 g (0.0025 Mol) 3-(Methylaminoethyl)-8-methyl-6-phenyl-  
6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol, 0.23 ml (0.0028  
10 Mol) 40 % Formalinlösung und 1.5 ml 0,1 n HCl (0.00015  
Mol) werden mit 0.15 ml 1 n HCl (0.00015 Mol) versetzt  
und anschließend 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Die  
sich bildende kristalline Substanz wird mit 2 ml Ethyl-  
alkohol in Lösung gebracht und über Nacht stengelassen.  
15 Das Lösungsmittel zieht man am Rotationsverdampfer ab,  
versetzt den Rückstand mit wäBriger KHCO<sub>3</sub>-Lösung und  
extrahiert die wäBrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase  
wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Ro-  
tationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wird an Kiesel-  
20 gel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) über eine

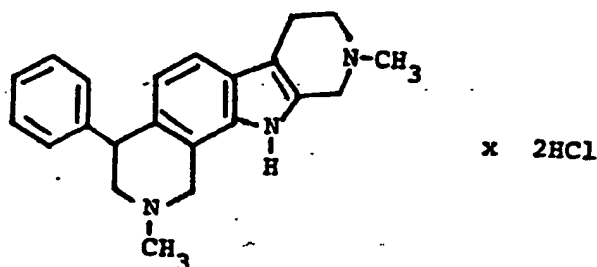
Säule mit Laufmittel Essigester/MeOH/  $N(C_2H_5)_3$  (9 : 3.5 : 0.25) getrennt.

Ausbeute: 0.6 g (73 %).

Herstellung des Hydrochlorids

5

9



Das Hydrochlorid der Base wurde in Analogie zu Beispiel 7 erhalten.

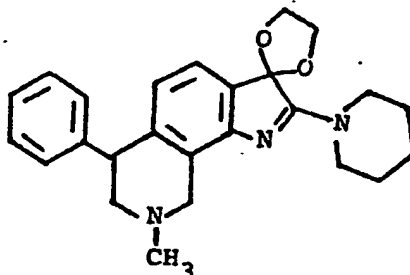
Fp (Micro-Kofler): 236° - 237°C.

Beispiel 10

10

2-(N-Piperidino)-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrido[4,3-g]indol

10 a



3.1 g (0.00879 Mol) 2-Thiono-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol werden unter Rühren in 42.5 ml (0.429 Mol) Piperidin gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoff-

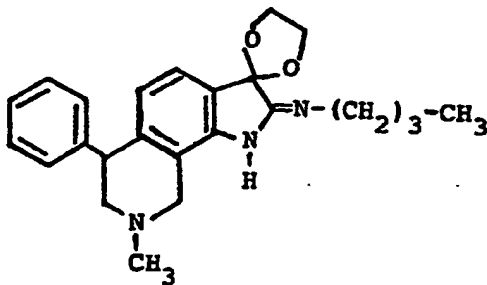
5 spülung 1 Std. auf 110°C erwärmt. Das überschüssige Piperidin wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase 3 mal mit H<sub>2</sub>O ausgezogen. Man trocknet die organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und zieht das Lösungsmittel am Rotations-  
10 verdampfer ab. Den Rückstand chromatografiert man an Aluminiumoxid (Aluminiumoxid 90 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus Dichlormethan/ Methanol (20 : 0.05). Getrocknet wird die Substanz über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Wasserstrahlvakuum.

15 Ausbeute: 1.1 g (24.5 %); Fp (Micro-Kofler): 215° - 216°C.

Analog Beispiel 10 wurde erhalten:

2-Butylimino-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol

10 b



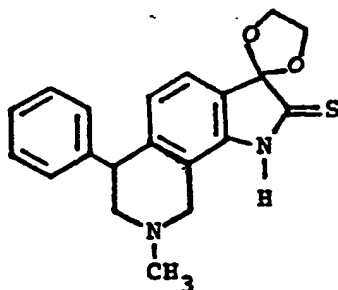
20 Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa.

E. Merck, Darmstadt) chromatografiert mit einem Laufmittelgemisch aus Essigsäureethylester und Methanol ( 9 : 1). Die Reinsubstanz wurde über  $P_2O_5$  bei 60°C im Wasserstrahlvakuum getrocknet.

- 5 Ausbeute: 49 % d. Th; Fp (Mettler FP 61): 87,3°C.

Herstellung der Ausgangsstoffe:

2-Thiono-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido-4,3-g7indol



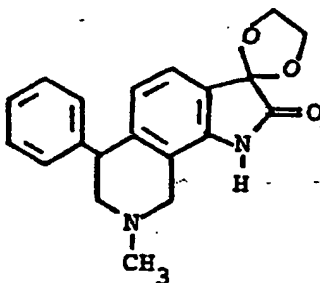
- 10 Eine Aufschlammung von 1.68 g (0.005 Mol) 2-Oxo-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido-4,3-g7indol und 1.0 g (0.0025 Mol) Lawesson-Reagenz in 10 ml abs. Toluol wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Rühren 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung
- 15 befreit man anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel und chromatografiert den Rückstand an Kieselgel (Kieselgel 60 der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem



Laufmittelgemisch aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und MeOH (20 : 1). Getrocknet wird die Substanz über  $\text{P}_2\text{O}_5$  im Wasserstrahlvakuum.

Ausbeute: 0.85 g (49 %).

5 2-Oxo-3-ethylendioxi-6-phenyl-8-methyl-2,3,6,7,8,9-hexahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol



- 20.6 g (0.0624 Mol) 8-Methyl-6-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-1H-pyrido[4,3-g]indol-2,3-dion, 21 ml (0.374 Mol) Ethylen-glycol und 0.336 g (0.00176 Mol) Toluolsulfonsäure-(4)-monohydrat werden unter Rühren mit 100 ml Dichlorethan versetzt und 3.5 Std. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird mit Eis versetzt und mit wäßriger  $\text{KHCO}_3$ -Lösung auf pH 6.8 eingestellt. Man extrahiert mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wäscht die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$ , trocknet über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und zieht das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab. Den Rückstand chromatografiert man an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Aluminiumoxid der Fa. E. Merck, Darmstadt) mit einem Laufmittelgemisch aus Essigsäureethylester und MeOH (20 : 0.2). Die Substanz wird nach Verreiben mit
- 10
- 15

BEST AVAILABLE COPY

- 55 -

0140070

Essigsäureethylester / Petrolether kristallin. Sie wird  
über  $P_2O_5$  bei  $80^\circ C$  im Vakuum getrocknet.

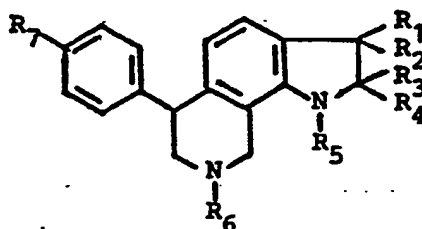
Ausbeute: 12.5 g (59.5 %):

---

Fp (Mettler FP 61):  $221.2^\circ C$ .

Patentansprüche

1. Pyridoindole der allgemeinen Formel I



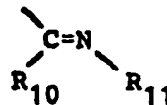
I

- 5 in welcher
- $R_1$  für Wasserstoff oder  $C_1-C_4$ -Alkyl steht, welches gegebenenfalls durch den Rest  $-N \begin{smallmatrix} R_8 \\ R_9 \end{smallmatrix}$  substituiert ist,
- $R_2$  und  $R_3$  für H stehen oder eine Bindung bilden, oder
- 10  $R_1$  und  $R_2$  zusammen für O,  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-S-CH_2-CH_2-S-$  stehen,
- $R_4$  für H oder den  $-N \begin{smallmatrix} R_8 \\ R_9 \end{smallmatrix}$  -Rest steht oder
- $R_3$  und  $R_4$  für O stehen, oder
- $R_1$  und  $R_4$  Glieder eines N-haltigen Sechsrings sind und

$R_8$  und  $R_9$  für H oder  $C_1-C_4$ -Alkyl stehen oder gegebenenfalls mit dem N-Atom einen heterocyclischen 5- oder 6-Ring bilden, der gegebenenfalls auch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten kann,

5

$R_5$  für H,  $C_1-C_4$ -Alkyl oder die Gruppe steht, oder



$R_5$  und  $R_3$  eine Bindung bilden, und

$R_{10}$  und  $R_{11}$  für  $C_1-C_4$ -Alkyl stehen oder Glieder eines N-haltigen 5- oder 6-Rings sind,

10

$R_6$  für H oder  $C_1-C_4$ -Alkyl steht und

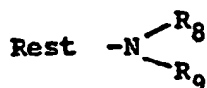
$R_7$  für Halogen, insbesondere für F, Cl oder Br steht

15

sowie deren Säureadditionssalze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

$R_1$  für H oder  $C_1-C_3$ -Alkyl steht, das durch den



substituiert ist, wobei

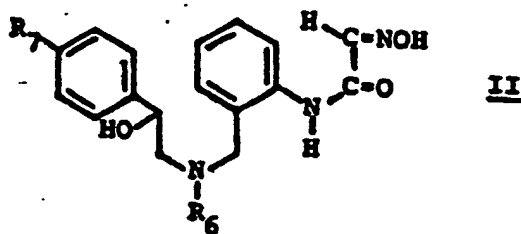
20

$R_8$  und  $R_9$  unabhängig voneinander für H oder

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl stehen oder zusammen mit dem N-Atom  
einen Piperidin-, Pyrrolidin-, Morpholin- oder  
Piperazinring bilden,

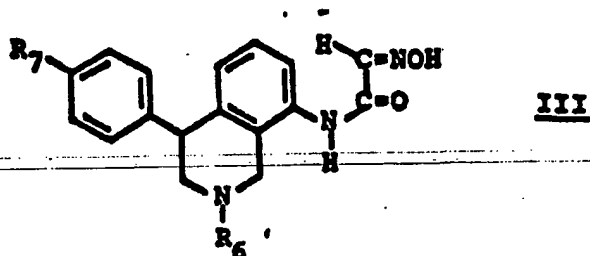
- R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> für H stehen,**
- 5 **R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> für H stehen oder eine Bindung bilden,**
- R<sub>6</sub> für CH<sub>3</sub> und**
- R<sub>7</sub> für H oder F steht**
- sowie deren Säureadditionssalze.**
- 10 3. **Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch  
1, in der**
- R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> für H stehen,**
- R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> für H stehen oder eine Bindung bilden,**
- R<sub>6</sub> für CH<sub>3</sub> und**
- R<sub>7</sub> für F steht.**
- 15 4. **Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung  
der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1.**

5. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 bei der Bekämpfung von Krankheiten.
6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Beeinflussung des zentralen Nervensystems.
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 als Anxiolytika, Nootropika oder vorzugsweise als Antidepressiva.
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
  - a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



- 15 in der  
R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung haben,  
  
einer doppelten Ringschlußreaktion in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels unterwirft  
oder

## b) Verbindungen der allgemeinen Formel III



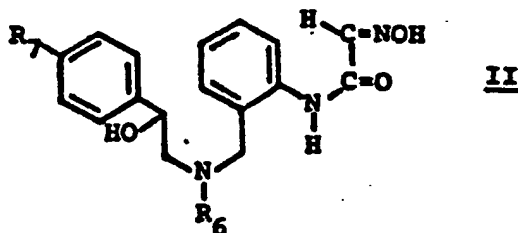
in der

$R_6$  und  $R_7$  die in den Ansprüchen 1 bis 3 angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines wasserabspaltenden Mittels cyclisiert

und die nach a) oder b) erhaltenen Isatine anschließend stufenweise reduziert.

## 9. Verbindungen der allgemeinen Formel II,

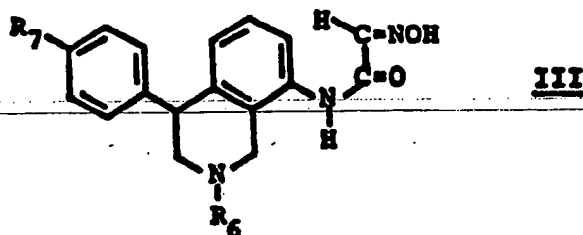


in welcher

$R_6$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und

$R_7$  für Wasserstoff oder Halogen, insbesondere für F, Cl oder Br steht.

10. Verbindungen der allgemeinen Formel III,



in welcher

$R_6$  für Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl und

$R_7$  für Wasserstoff oder Halogen, insbesondere für  
F, Cl oder Br steht.



BEST AVAILABLE COPY



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,**  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
Übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

**01 40070**  
Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 84110732.9
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 7)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 86, Nr. 25, 20. Juni 1977, Columbus, Ohio, USA  R. TACHIKAWA "Pyridoindole derivatives" Seite 611, Spalte 2, Abstract-Nr. 189 902k  & Japan. Kokai 76, 118,799, 18. Oktober 1976  --	1, 4	C 07 D 471/04 C 07 D 491/20 C 07 D 495/20 C 07 D 217/02 C 07 D 217/04 C 07 D 217/14 C 07 C 131/00 A 61 K 31/47
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 84, Nr. 11, 15. März 1976, Columbus, Ohio, USA  S. NARUTO "Bischler-Napieralski reactions of N-(2-indolyethyl)-acetamide" Seite 440, Spalte 1, Abstract-Nr. 74 140b  & Chem. Pharm. Bull. 1975, 23(12), 3184-8  --	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 7)
			C 07 D 471/00 C 07 D 491/00 C 07 D 495/00 C 07 D 217/00 C 07 C 131/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-4, 8-10 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: - Nicht recherchierte Patentansprüche: 5-7 Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Artikel 52(4) EPÜ: Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers</p>			
Recherchenort <b>WIEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>07-12-1984</b>	Prüfer <b>ONDER</b>
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		<p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	



## EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

**Nummer der Anmeldung**

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	<u>DE - B2 - 2 424 372 (BASF)</u> * Patentanspruch *	9,10	
	--		
A,D	<u>DE - B2 - 1 670 694 (HOECHST)</u> * Formel I *	10	
	--		
A	R.C. ELDERFIELD "Heterocyclic Compounds", Band 3, 1952 JOHN WILEY & SONS, New York Seiten 208, 209 -----	8	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)

COST IN U.S. DOLLARS

SINCE FILE

TOTAL

ENTRY

SESSION

FULL ESTIMATED COST

0.21

0.21

FILE 'REGISTRY' ENTERED AT 14:49:18 ON 09 NOV 2005  
USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.  
PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.  
COPYRIGHT (C) 2005 American Chemical Society (ACS)

Property values tagged with IC are from the ZIC/VINITI data file  
provided by InfoChem.

STRUCTURE FILE UPDATES: 7 NOV 2005 HIGHEST RN 866913-62-4  
DICTIONARY FILE UPDATES: 7 NOV 2005 HIGHEST RN 866913-62-4

New CAS Information Use Policies, enter HELP USAGETERMS for details.

TSCA INFORMATION NOW CURRENT THROUGH JULY 14, 2005

Please note that search-term pricing does apply when  
conducting SmartSELECT searches.

\*\*\*\*\*  
\*  
\* The CA roles and document type information have been removed from \*  
\* the IDE default display format and the ED field has been added, \*  
\* effective March 20, 2005. A new display format, IDERL, is now \*  
\* available and contains the CA role and document type information. \*  
\*  
\*\*\*\*\*

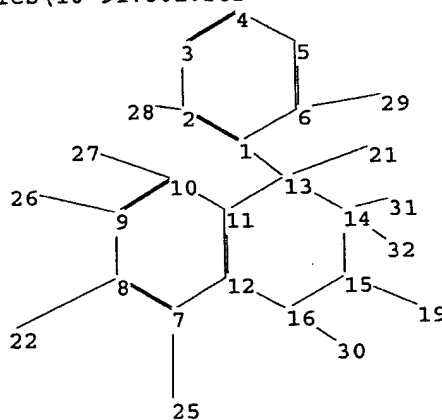
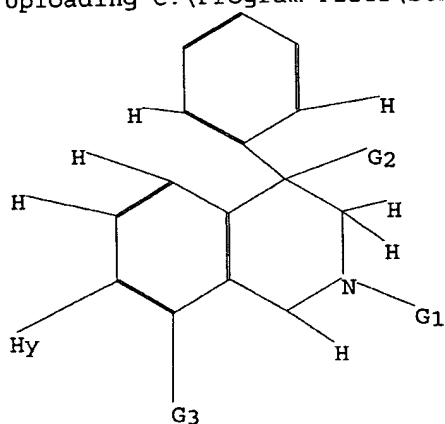
Structure search iteration limits have been increased. See HELP SLIMITS  
for details.

REGISTRY includes numerically searchable data for experimental and  
predicted properties as well as tags indicating availability of  
experimental property data in the original document. For information  
on property searching in REGISTRY, refer to:

<http://www.cas.org/ONLINE/UG/regprops.html>

=>

Uploading C:\Program Files\Stnexp\Queries\10-917801.str



```

chain nodes :
19 21 22 25 26 27 28 29 30 31 32
ring nodes :
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
chain bonds :
1-13 2-28 6-29 7-25 8-22 9-26 10-27 13-21 14-31 14-32 15-19 16-30
ring bonds :
1-2 1-6 2-3 3-4 4-5 5-6 7-8 7-12 8-9 9-10 10-11 11-12 11-13 12-16
13-14 14-15 15-16
exact/norm bonds :
7-25 8-22 11-13 12-16 13-14 13-21 14-15 15-16 15-19
exact bonds :
1-13 2-28 6-29 9-26 10-27 14-31 14-32 16-30
normalized bonds :
1-2 1-6 2-3 3-4 4-5 5-6 7-8 7-12 8-9 9-10 10-11 11-12
isolated ring systems :
containing 1 : 7 :

```

G1:CH3,Et,n-Pr,i-Pr,n-Bu,i-Bu,s-Bu,t-Bu

G2:H,O,X

G3:H,O,CH3,Et,n-Pr,i-Pr,n-Bu,i-Bu,s-Bu,t-Bu,SO2

```

Match level :
1:Atom 2:Atom 3:Atom 4:Atom 5:Atom 6:Atom 7:Atom 8:Atom 9:Atom 10:Atom
11:Atom 12:Atom 13:Atom 14:Atom 15:Atom 16:Atom 19:CLASS 21:CLASS 22:Atom
25:CLASS 26:CLASS 27:CLASS 28:CLASS 29:CLASS 30:CLASS 31:CLASS 32:CLASS

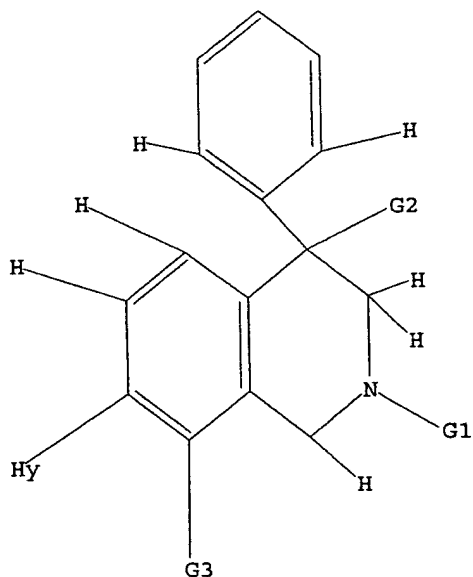
```

L1 STRUCTURE UPLOADED

=> d

L1 HAS NO ANSWERS

L1 STR



G1 Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, s-Bu, t-Bu

G2 H, O, X

G3 H, O, Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, s-Bu, t-Bu, SO2

Structure attributes must be viewed using STN Express query preparation.

=> s l1 ful

FULL SEARCH INITIATED 14:49:42 FILE 'REGISTRY'

FULL SCREEN SEARCH COMPLETED - 23417 TO ITERATE

100.0% PROCESSED 23417 ITERATIONS  
SEARCH TIME: 00.00.01

55 ANSWERS

L2 55 SEA SSS FUL L1

=> fil caplus

COST IN U.S. DOLLARS

SINCE FILE

TOTAL

ENTRY

SESSION

161.33

161.54

FULL ESTIMATED COST

FILE 'CAPLUS' ENTERED AT 14:49:48 ON 09 NOV 2005

USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.

PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.

COPYRIGHT (C) 2005 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS)

Copyright of the articles to which records in this database refer is held by the publishers listed in the PUBLISHER (PB) field (available for records published or updated in Chemical Abstracts after December 26, 1996), unless otherwise indicated in the original publications. The CA Lexicon is the copyrighted intellectual property of the American Chemical Society and is provided to assist you in searching databases on STN. Any dissemination, distribution, copying, or storing

of this information, without the prior written consent of CAS, is strictly prohibited.

FILE COVERS 1907 - 9 Nov 2005 VOL 143 ISS 20  
FILE LAST UPDATED: 8 Nov 2005 (20051108/ED)

Effective October 17, 2005, revised CAS Information Use Policies apply.  
They are available for your review at:

<http://www.cas.org/infopolicy.html>

=> s l2  
L3 1 L2

=> d fbib abs

LJ ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN

AN 2001:138496 CAPLUS

DN 134:353258

TI Aryl- and heteroaryl-substituted tetrahydroisoquinolines and use thereof  
to block reuptake of norepinephrine, dopamine and serotonin

IN Beck, James P.; Curry, Matt A.; Smith, Mark A.

PA Du Pont Pharmaceuticals Company, USA

SO PCT Int. Appl., 66 pp.

CODEN: PIXXD2

DT Patent

LA English

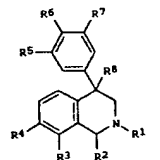
FAN: CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI WO 2001032625	A1	20010510	WO 2000-US30329	20001103
M: AU, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, VN, ZA, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TW				
RW: AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR				
CA 2389306	AA	20010510	US 1999-163269P	P 19991103
CA 2000-2389306				
US 1999-163269P				
WO 2000-US30329				
BR 2000015320	A	20020709	BR 2000-15320	20001103
US 1999-163269P				
WO 2000-US30329				
EP 1246806	A1	20021009	EP 2000-976885	20001103
R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, MC, PT, IE, SI, LT, LV, FI, RO, CY, TR				
US 1999-163269P				
WO 2000-US30329				
JP 2003511074	T2	20030408	JP 2001-534777	20001103
US 1999-163269P				
WO 2000-US30329				
AU 781179	B2	20050512	AU 2001-14597	20001103
US 1999-163269P				
WO 2000-US30329				
US 2002143014	A1	20021003	US 2002-91949	20020306
US 6579885	B2	20030617	US 1999-163269P	P 19991103
US 2000-704305				
US 2003-426097				
US 2003203920	A1	20031030	US 1999-163269P	P 19991103
US 2000-704305				
US 2002-91949				
US 2004-917801				
US 2005020597	A1	20050127	US 1999-163269P	P 19991103
US 2000-704305				
US 2002-91949				
US 2003-426097				

OS HARPAT 134:353258

GI

LJ ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN (Continued)



AB Diarylmethyltetrahydroisoquinolines (4R)- or (4S)-1 (R1 = (un)substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl; R2 = H, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylethyl, haloalkyl; R3 = H, halogen, (un)substituted OH, S(O)nH, CN, CHO, CONH2, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl; R4 = (un)substituted aryl, heteroaryl; R5-R7 = H, halogen, CN, (un)substituted OH, NH2, S(O)nH, CHO, CONH2, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl; R8 = H, (un)substituted OH; n = 0-2) were prepared for use as blockers of the reuptake of norepinephrine, dopamine and serotonin (no data). Thus, 3-bromobenzaldehyde is stirred in the presence of methylamine and reduced with sodium borohydride followed by addition of  $\alpha$ -chloroacetophenone and reduction of the amino ketone in situ with sodium borohydride to give 3-BrC6H4CH2N(Me)CH2CH(OH)Ph; cyclization of the benzyl alc. with sulfuric acid followed by coupling with phenylboronic acid gave 1 (R1 = Me; R4 = Ph; R2 = R3 = R5 = R6 = R7 = H) as an oil. Such compds. are particularly useful in the treatment of a neurol. and psychiatric disorders which are created by or are dependent upon decreased availability of serotonin, norepinephrine or dopamine, such as attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD), anxiety, depression, and addiction disorders.

RE.CMT 8 THERE ARE 8 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD  
ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE.FORMAT